



TITLE:

副腎皮質腺癌による副腎性器症候群の1例

AUTHOR(S):

小原, 壮一; 橋本, 雅章; 田中, 正己; 吉田, 宏二郎; 岡島, 英五郎; 林, 威三雄

CITATION:

小原, 壮一 ...[et al]. 副腎皮質腺癌による副腎性器症候群の1例. 泌尿器科紀要 1979, 25(1): 43-48

ISSUE DATE:

1979-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122370>

RIGHT:

副腎皮質腺癌による副腎性器症候群の1例

奈良県立医科大学泌尿器科学教室（主任：岡島英五郎）

小 原 壮 一
橋 本 雅 善
田 中 正 己
吉 田 宏 二 郎
岡 島 英 五 郎香雪記念病院泌尿器科
林 威 三 雄VIRILIZING ADRENOCORTICAL CARCINOMA :
REPORT OF A CASESoichi OHARA, Masaki TANAKA, Masayoshi HASHIMOTO,
Kojiro YOSHIDA and Eigoro OKAJIMA*From the Department of Urology, Nara Medical University*
(Director: Prof. E. Okajima M. D.)

Isao HAYASHI

From the Department of Urology, Kosetsu Memorial Hospital

A case of virilizing adrenocortical carcinoma in a 2 year-old-girl was reported. Hormonal assay of the urine showed the elevated level of 17-KS, especially that of androsterone and dehydroxyepiandrosterone. Retroperitoneal pneumogram with drip infusion pyelogram and tomogram revealed a walnut-size tumor above the left kidney, and also an adrenal scan using ^{131}I cholesterol showed rich radioactivity on the same region. Adrenalectomy on the left side was performed, and histologically, the tumor tissue was adrenocortical carcinoma. We could collect 22 cases of the adrenogenital syndrome (AGS) caused by adrenocortical tumor from the Japanese literature.

緒 言

副腎皮質機能が亢進し、性ステロイドの分泌がたかまり、性器に異常をきたす疾患を総称して副腎性器症候群 adrenogenital syndrome（以下 AGS と略す）と呼ばれているが、その原因として、1つは先天的にある種の酵素が活性低下または欠損するために二次的に発生する場合と、もう1つは後天的に腫瘍の発生によって性ホルモンが過剰に生産される場合の2つである。小児の男性化症あるいは女性化症の原因のそのほとんどが副腎皮質過形成によるものであり、腫瘍によるものは比較的少ない。

今回、われわれは左副腎皮質腺癌により男性化を

きたした本症候群の女兒1例を経験したので報告する。

症 例

患者：2歳2カ月、女兒。

主訴：陰毛発生および陰核肥大。

家族歴：特記すべきことなく、同胞に異常はない。

妊娠歴：妊娠中、黄体ホルモンなどの投与はうけていない。

出産：満期正常分娩、生下時体重は3,220gであった。

既往歴：生後8カ月頃より痙攣発作がときどきみられ本学第二外科にて異常脳波が認められている。



Fig. 1. Gross appearance of the external genitalia shows the development of pubic hair and hypertrophied clitoris, but not the fusion of labium.

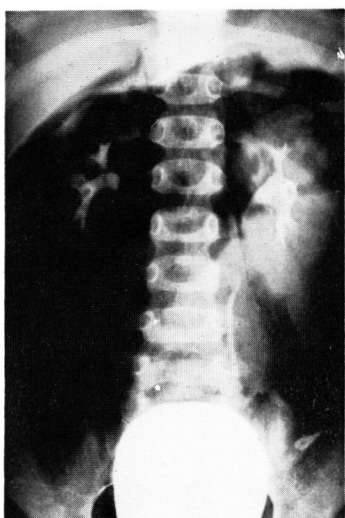


Fig. 2. PRP with DIP reveals a round shadow of tumor above the left kidney.



Fig. 3. A tomography of PRP with DIP reveals clearly a round shadow of adrenal gland.

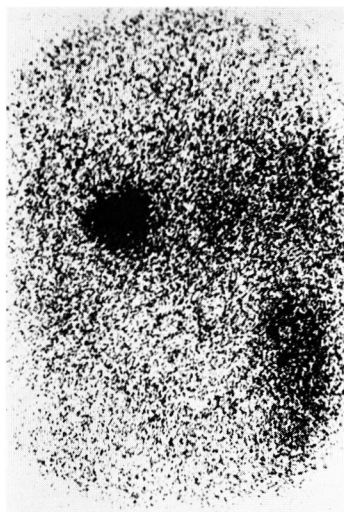


Fig. 4. An isotope adrenal scan using ^{131}I cholesterol is concentrated well on the left adrenal gland.

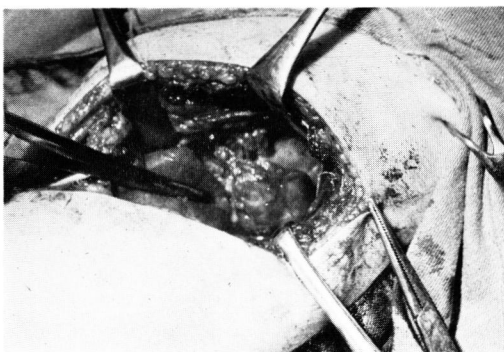


Fig. 5. A walnut sized tumor of the adrenal gland on the left side (A photograph during the operation).

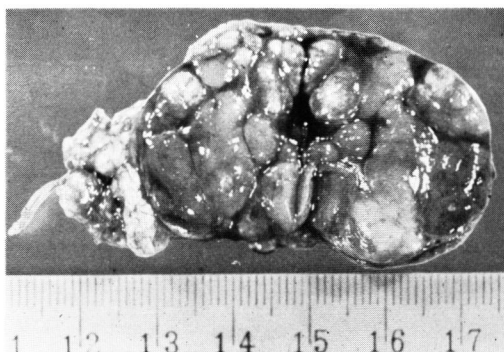


Fig. 6. Gross appearance of the cut face of an extirpated tumor is gray-whitish in color and shows some areas of hemorrhage and necrosis.

現病歴：生下時には外陰部、皮膚色などに異常は認められず、また高血圧、塩類喪失症状などを呈したこともない。1歳頃より、陰核肥大、陰毛発生を認めると同時に、身体の発育も盛んになり、性格も男性的となり、痤瘡が顔面、上背部に認められるようになってきたため、本学第二外科より当科へ紹介され、AGSの疑いで、1975年5月2日に入院した。

入院時現症：身体計測値は、身長 97 cm (3.5 歳に相当)、体重 15 kg (4.0歳に相当)、胸囲 50.5 cm (3.0 歳に相当) と、暦年の女兒に比し、発育、体格ともに良好で、顔面および上背部に痤瘡がみられ、眉毛は濃く、全身に多毛傾向が認められたが、色素沈着などはみられなかった。頭部、胸部に著変なく、乳房の発育や皮膚線状などはみられず、腹部では肝、脾および腫瘤などは触知されなかった。外陰部は、陰毛の発生が著明にみられ、陰核は約 1×2 cm と肥大していたが、陰唇癒合はなく陰口は認められた (Fig. 1)。

血圧は 107/74 mmHg であった。

諸検査結果：Table 1 に示すごとく、一般血液学的検査に異常なく、染色体は 46XX と正常女兒であった。内分泌学的検査では、再三にわたり尿中 17KS およびその分画を検索したが、androsteron, 11-hydroxy-androsteron の異常高値がみられた。Dexamethazone 抑制試験を施行したが、dexamethazone を 1 日目 0.5 mg, 2 日目 1.0 mg, 3 日目 4.0 mg 投与しても尿中 17KS は、2.2~5.1 mg/day と抑制傾向を示さなかった。

臨床症状、dexamethazone 抑制試験などの結果よ

Table 1. Laboratory reports.

	preoperation	postoperation
RBC	$408 \times 10^9/\text{mm}^3$	$486 \times 10^9/\text{mm}^3$
Hct	38 %	42 %
Hb	10.9 g/dl	13.2 g/dl
Plt	$14 \times 10^9/\text{mm}^3$	$34 \times 10^9/\text{mm}^3$
WBC	5800/mm	8100/mm
I.I	4	4
TTT	2	2
ZTT	4	4
Al. P-ase	25.4 K.A.	22.3 K.A.
Ac. P-ase	7.6 K.A.	7.0 K.A.
GOT	35 U	30 U
GPT	16 U	18 U
LDH	476 U	317 U
total protein	7.2 %	8.1 %
BUN	9 mg/dl	8 mg/dl
Na	145 mEq/L	141 mEq/L
K	4.3 mEq/L	3.7 mEq/L
Cl	113 mEq/L	104 mEq/L
Ca	5.1 mEq/L	5.1 mEq/L
17-KS	2.0~4.3 mg/day	0.4 mg/day
androsteron	0.98 mg/dl	
ethicholanoron	0.80 mg/dl	
DHEA	0.04 mg/dl	
11-OH-androsteron	0.62 mg/dl	
11-OH-ethicholanoron	0.02 mg/dl	
11-keto-ethicholanoron	0.18 mg/dl	
17-OHCS	1.4~1.9 mg/day	1.4 mg/day
Dexamethazon inhibition test	negative	

り、副腎などの腫瘍による 17KS の過剰分泌が疑われた。X線学的検査では、点滴静注尿路撮影法 (DIP) と後腹膜気体撮影法 (PRP) との併用で、右側の腎および副腎には異常を認めなかったが、左腎はかなり下方に圧排偏位しその上方に副腎腫瘍を思わせる円形の腫瘍陰影を認めた (Fig. 2)。さらに DIP と PRP に断層撮影の併用により、円形腫瘍陰影がより鮮明に描出された (Fig. 3)。

^{131}I cholesterol による副腎シンチグラムでは、X線



Fig. 7. The tumor cells showing pleomorphism and nuclear irregularity with invasion in the adrenal capsule.

(H-E stain, $\times 100$)

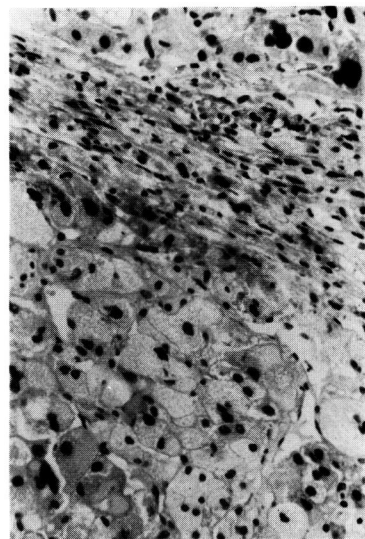


Fig. 8. High power magnification of Fig. 7.

(H-E stain, $\times 200$)

Table 2. Reports of AGS by adrenal tumor of children in Japanese literature.

Reporter	year	age	sex	complaints	affected side	histol.
1. Okamoto ¹⁾	1936	3y.	10m.	M abdominal mass precocious puberty	left	C
2. Tsuji ²⁾	1954	2y.	10m.	M abnormal growth of penis, observation of pubic hair, etc.	left	C
3. Yogo ³⁾	1961	5y.	4m.	M abnormal growth of penis, abdominal mass, etc.	right	C
4. Hata ⁴⁾	1963	3y.	2m.	F hypertrophied clitoris, observation of pubic hair, etc.	left	C
5. Miyabayashi ⁵⁾	1963			M abnormal growth of penis, etc.	right	A
6. Narahara ⁶⁾	1965	1y.	5m.	M abnormal growth of penis, observation of pubic hair, etc.	right	C
7. Tanaka ⁷⁾	1965	3y.	3m.	F pseudohermaphroditism		C
8. Tanaka ⁸⁾	1965	14y.		F abnormality of external genitalia	left	A
9. Takasaki ⁹⁾	1965	1y.	8m.	F hypertrophied clitoris, observation of pubic hair, etc.	right	C
10. Hanawa ¹⁰⁾	1967	6y.	2m.	F hypertrophied clitoris, abdominal mass, etc.	right	C
11. Chabata ¹¹⁾	1967	4y.		M abnormal growth of penis hypertrichiasis, etc.	right	C
12. Nango ¹²⁾	1968	11y.		F hypertrophied clitoris, abdominal mass, etc.	right	C
13. Uriu ¹³⁾	1968	2y.	4m.	M abnormal growth of body and penis	left	C
14. Kawakura ¹⁴⁾	1969	4y.	7m.	F hypertrophied clitoris, observation of pubic hair, etc.	left	C
15. Takagi ¹⁵⁾	1970	4y.	7m.	F hypertrophied clitoris	right	C
16. Hago ¹⁶⁾	1971	1y.	9m.	F hypertrophied clitoris, observation of pubic hair, etc.	right	A
17. Ohseki ¹⁷⁾	1974	3y.	4m.	F hypertrophied clitoris, hypertrichiasis, etc.	left	C
18. Ohno ¹⁸⁾	1974					C
19. Ohno ¹⁸⁾	1974					C
20. Harada ¹⁹⁾	1965	6y.	10m.	F genital bleeding, observation of pubic hair, etc.	right	A
21. Aoyama ²⁰⁾	1975	13y.		F hypertrichiasis, acne		A
22. our case	1978	2y.	2m.	F hypertrophied clitoris, observation of pubic hair, etc.	left	C

C: carcinoma A: adenoma, F: female M: male

学的に左副腎腫瘍と考えられる部位に一致してアイソトープの密なる集積がみられた (Fig. 4).

以上の症状および諸検査結果から、左副腎腫瘍による AGS と診断し、1975年6月3日全身麻酔下で手術を施行した。腰部斜切開を加え、第11肋骨を切除して後腹膜腔に到達した。左腎上方にはほぼクルミ大の腫瘍があり、血管に富んでいたが、腎およびその周囲との癒着は少なく、比較的容易に摘出した (Fig. 5)。摘出標本は、重さ 10.4 g、大きさ 3.3×2.2×1.2 cm で、その剖面は灰色黄色で一部に出血および壊死がみられた (Fig. 6)。

病理組織学的に、腫瘍細胞は多形性が強く、大小不同で、核の大小不同も著明で多核のものもみられ、原形質はやや好酸性を示し、その配列状態は多彩で、壊死や出血性変化がみられ、腫瘍細胞の被膜への浸潤が認められ、病理組織学的に副腎皮質腺癌であった (Fig. 7, 8)。

術後経過は順調で、尿中 17KS およびその分画はともに正常に回復し、術後26日目で退院したが、術後3年3カ月の経過では、転移巣も認められていない。また痤瘡は軽快したが、陰核肥大および若干の陰毛残存がなおみられる。

考 察

副腎皮質癌の発生頻度は女子にやや高いが、臨床的にはこの腫瘍の大半は男性化症や Cushing's syndrome などの明らかな臨床症状のホルモン産生腫瘍として報告が多く、諸家の報告では副腎皮質癌の約 2/3 は

女子にみられ、また小児におけるホルモン産生副腎皮質腫瘍はその約 2/3 が AGS を示し、男性化症が中心であるといえる²¹⁻²³⁾。

本邦における小児の副腎皮質腫瘍による AGS の報告は、Table 2 に示すごとく、自験例を含め22例であり、外国文献²²⁻²⁴⁾と同様にその男女比は 8:15 と女兒に多くみられる。症状の明確に記載されている19例の症状についてみると、陰核、陰茎などの異常発育が多く、そのほか陰毛発生、多毛、身体異常発育、痤瘡発生、性格の男性化および、腹部腫瘍形成などがみられる。本症例において陰核肥大、陰毛発生、痤瘡発生、身体の発育良好、性格の男性化などがみられているが、腫瘍は 3.3×2.2×1.2 cm と小さく、腹部腫瘍としては触知しえなかった。

副腎皮質腫瘍による AGS の診断に際して、治療方針の異なる先天性副腎皮質過形成との鑑別診断が最も重要である。すなわち、副腎皮質腫瘍の場合、生下時より陰核肥大を認めたとの報告もみられるが²⁴⁾、Migeon³²⁾によれば胎生期に発生した腫瘍の報告はなく、臨床症状の初発年齢が重要で、新生児では腫瘍を考慮しなくてもよいと考えられているが、生後1年以内の副腎腫瘍による男性化症もまれでなく、われわれの集めえた本邦報告例でも1歳以下で発症しているのが、2例あり^{4,9)}後天性の腫瘍によるものと先天性副腎皮質過形成との鑑別は重要である。

まず外性器所見としては、女兒では先天性副腎皮質過形成の場合、陰唇癒合などがみられることもあるが、後天性副腎腫瘍の場合、陰唇癒合はなく外尿道口

と陰口の癒合もなく両方とも別個に確認できる。

内分泌学的検査としては、尿中 17KS が著しい高値を示すが、先天性副腎皮質過形成との鑑別診断としては dexamethazone 抑制試験がある。

男性化副腎腫瘍における尿中 17KS 分画は諸家の報告^{24,32)}によれば、androsteron, dehydroxyepiandrosteron (DHEA) 分画が大部分を占めているものが多いが、自験例では尿中 17KS は 2.0~4.3 mg/day と高く、androsteron と 11-OH-androsteron が高値で androsteron が 37%であったのに比し、DHEA は 2%にしかすぎなかった。Dexamethazone 抑制試験は成人の Cushing's syndrome において、Liddle²⁵⁾の方法がしばしば用いられているが、小児においては種々の方法で抑制試験が行なわれている。自験例では、dexamethazone を第 1 日目 0.5 mg, 第 2 日目 1.0 mg, 第 3 日目 4.0 mg と 3 日間連続経口投与したが、尿中 17KS は抑制されないことが確認され、副腎皮質腫瘍による AGS が疑われた。

先天性副腎皮質過形成と副腎皮質腫瘍の鑑別診断には、X 線学的検索も非常に重要で、ことに PRP と excretory urogram および断層撮影の併用は鑑別診断のみならず、腫瘍の局在および大きさも診断できる。また ¹³¹I cholesterol による副腎シンチグラフィもその診断にきわめて有用性のあるものである²³⁾。自験例も excretory urogram にて左腎の下方への圧排がみられ、PRP と断層撮影にて左腎上方に明らかな腫瘍陰影を認め、また ¹³¹I cholesterol 副腎シンチグラフィにて左腎へのアイソトープの著明なとりこみが認められ、副腎腫瘍の診断が確立できた。なお、Kadlubik ら³¹⁾は ¹³¹I dichloro-dichloroethan (DDD) の経口投与と同時に ¹³¹I hyppuran との併用により副腎腫瘍の発見に有用であると報告しているが、自験例においては ¹³¹I cholesterol による scanning にて診断が可能であった。

副腎腫瘍による AGS の組織学的診断については、癌腫による場合が多く、腺腫は少ない^{22,24,26)}とされており、本邦での報告例は 22 例あり、そのうち癌腫は 17 例で圧倒的に癌腫が多い。副腎皮質腫瘍は組織学的に腫瘍細胞が良性の所見でも被膜に浸潤があれば予後の悪いものもあり、Kenny ら^{24,33)}によれば副腎皮質の悪性腫瘍の組織診断は、capsular invasion、静脈内浸潤、核分裂像の多いこと、著明な pleomorphism と核の異型性と壊死の存在などがあげられている。

自験例は組織学的に marked pleomorphism および capsular invasion が認められたため副腎皮質腺癌と診断したが、現在のところ健康で予後良好である。

本症の治療方法は手術的に腫瘍の摘出であるが、Hutter ら^{23,27)}の報告によると、薬物療法として 11-dichloro-2-(o-chlorophenyl)-2-(chlorophenyl)-ethan (o, p' DDD) が有効であると述べているが、Burrington ら²⁹⁾によれば、広汎な転移を有する小児 1 例に対し、o, p' DDD 療法を試みるもその予後は悪く、また、Hajjar ら³⁰⁾は 15 例の患者に対し同療法を試みるも、同様に予後は悪かったと述べている。自験例では、転移巣もなく、また腫瘍細胞の浸潤も被膜にとどまっていたため、あえて薬物療法は施行しなかった。1978 年 9 月 18 日の諸検査結果では若干の陰核肥大が認められるが、再発や転移を思わせる所見は認められず予後は良好である。

結 語

男性化を主徴とした 2 歳女児に発生した副腎皮質腺癌の 1 例を報告するとともに若干の文献的考察を加えた。

本論文の要旨は 1975 年 9 月 13 日第 72 回日本泌尿器科学会関西地方会において報告した。

文 献

- 1) 岡本正夫：阪医事新誌，7：391，1936。
- 2) 辻 一郎・川岸悦郎・弘 好文・曾我部仁志：治療，4：465，1954。
- 3) 余語毅男・鈴木貞枝：小児科診療，24：1243，1961。
- 4) 奏 良磨・小室 実・浜津吉男・中村義孝：日産婦会誌，15：311，1963。
- 5) 宮林俊男・古本 肇・浜屋 修・和田一郎：泌尿紀要，9：53，1963。
- 6) 檜原憲章・西 正夫：日泌尿会誌，56：792，1965。
- 7) 田中 弘・阿達恒一・高島康実：日小児会誌，69：359，1965。
- 8) 田中 晋：日外会誌，16：2080，1965。
- 9) 高崎 登：日泌尿会誌，56：786，1965。
- 10) Hanawa, Y., Ise, T. and Hasegawa, H.: Pediatrics Universalis Tokyo, 14：26，1967。
- 11) 茶幡隆之・堅田幸洋：泌尿紀要，13：537，1967。
- 12) 南後千秋・岩佐嘉郎・小出春樹・安念有声：日泌尿会誌，59：174，1968。
- 13) 瓜生東一・成瀬 孟・村田光範・中島博徳：小児科診療，31：532，1968。
- 14) 川倉宏一・折笠精一・阿部弥理：日泌尿会誌，60：358，1969。
- 15) 高木克公・宇宿源太郎・埜中征哉・原 朋哉：体

- 質医研研究報告, 20: 15, 1969.
- 16) 羽賀正夫・寺嶋誠一・今野茂子・鈴木常正：山形県病医誌, 5: 49, 1971.
- 17) 大関武彦・田苗綾子・日比逸郎・澤口重徳・北村享俊・本名俊郎：ホルモンと臨床, 23: 591, 1974.
- 18) 大野文俊・伊月豊度・豊田 烈・小林泰雄・岩尾憲人・松岡崇人・高島康夫：臨床病理, 7: 388, 1974.
- 19) 原田義道・石飛和幸・二宮哲博・山藤靖展・岡田義昭・弘田 亨・仲田富士徳：日本臨床, 33: 966, 33: 1478, 1975.
- 20) 青山竜生・塚本泰司・西尾 彰・円田 均・熊本悦明：日泌尿会誌, 66: 216, 1975.
- 21) 穴戸仙太郎・渡辺 決：臨泌, 26: 113, 1972.
- 22) Hayles, A. B., Hahn, H. B., Jr., Sprague, R. G., Bahn, R. C. and Priestley, J. T.: Pediatrics, 37: 19, 1966.
- 23) Hutter, A. M. and Kayhoe, D. E.: Amer. J. Med., 41: 572, 1966.
- 24) Kenny, F. M., Yoshie, H., Askali, A., Sieber, W. H., and Fetterman, G., H.: Amer. J. Dis. Child., 115: 445, 1968.
- 25) Liddle, W. G.: J. Clin. Endocr. Metab., 20: 1539, 1960.
- 26) Stewart, D. R., Jones, P. H. P. and Jolleys, A.: J. Pediat. Med., 9: 59, 1974.
- 27) Hutter, A. M. and Kayhoe, B. E.: Amer. J. Med., 41: 581, 1966.
- 28) Petersen, H. D., Munkner, J. F., Toft, M. B., and Lund, J. O.: Acta endocr., 80: 81, 1975.
- 29) Burrington, J. D., and Stepiens, C. A.: J. Pediat. Surg., 4: 291, 1969.
- 30) Hajjar, R. A., Hickey, R. C. and Samaan, N. A.: Cancer, 35: 549, 1975.
- 31) Kadlubik, G. S., Cervera, J. A. and Marmolejo, F. C.: J. Nucl. Med., 13: 282, 1972.
- 32) Migeon, C. J.: Metabolic Endocrine and Genetic Disorders of Children, ed. by Kelly, V. C., Vol. 1.: 281, Harper & Row, Maryland, 1974.
- 33) Heinbecker, P., O'Neal L. W. and Ackerman, L. V.: Surg. Gynec. and Obstetr., 105: 21, 1957.

(1978年9月25日受付)